

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR04/003309

International filing date: 15 December 2004 (15.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2003-0092001
Filing date: 16 December 2003 (16.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 08 February 2005 (08.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

RO/KR 14.01.2005



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

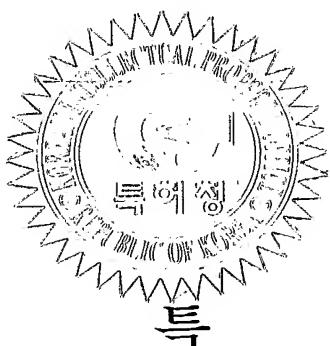
This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2003-0092001
Application Number

출원년월일 : 2003년 12월 16일
Date of Application DEC 16, 2003

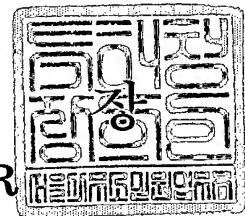
출원인 : 에스케이케미칼주식회사
Applicant(s) SK CHEMICALS. CO., LTD.

2004년 12월 23일



특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

| | |
|------------|--|
| 【서류명】 | 특허출원서 |
| 【권리구분】 | 특허 |
| 【수신처】 | 특허청장 |
| 【제출일자】 | 2003.12.16 |
| 【발명의 명칭】 | 암로디핀 겐티세이트 염과 이의 제조방법 |
| 【발명의 영문명칭】 | Amiodipine gentisate, and process for preparing it |
| 【출원인】 | |
| 【명칭】 | 에스케이케미칼 주식회사 |
| 【출원인코드】 | 1-1998-002067-1 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 허상훈 |
| 【대리인코드】 | 9-1998-000602-6 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2002-035634-7 |
| 【대리인】 | |
| 【성명】 | 백남훈 |
| 【대리인코드】 | 9-1998-000256-5 |
| 【포괄위임등록번호】 | 2002-035633-0 |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 김재선 |
| 【성명의 영문표기】 | KIM, Jae-Sun |
| 【주민등록번호】 | 681223-1162211 |
| 【우편번호】 | 441-112 |
| 【주소】 | 경기도 수원시 권선구 세류2동 1146-3 15/5 |
| 【국적】 | KR |
| 【발명자】 | |
| 【성명의 국문표기】 | 최진영 |
| 【성명의 영문표기】 | CHOI, Jin Young |
| 【주민등록번호】 | 721105-1841127 |
| 【우편번호】 | 440-330 |
| 【주소】 | 경기도 수원시 장안구 천천동 천천주공아파트 127동 108호 |
| 【국적】 | KR |

【발명자】

【성명의 국문표기】 류제호
 【성명의 영문표기】 RYU, Je Ho
 【주민등록번호】 741206-1080116
 【우편번호】 150-073
 【주소】 서울특별시 영등포구 대림3동 654-6번지 삼양빌라 401호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 이남규
 【성명의 영문표기】 LEE, Nam Kyu
 【주민등록번호】 610306-1030621
 【우편번호】 440-330
 【주소】 경기도 수원시 장안구 천천동 333 주공아파트 123동 108호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 장정수
 【성명의 영문표기】 JANG, jeong-soo
 【주민등록번호】 731221-1023518
 【우편번호】 463-794
 【주소】 경기도 성남시 분당구 구미동 110번지 하얀마을 주공아파트 507
동 17 06호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 장우제
 【성명의 영문표기】 JANG, Woo Jae
 【주민등록번호】 760411-1177826
 【우편번호】 435-050
 【주소】 경기도 군포시 금정동 725-28호
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 엄기안
 【성명의 영문표기】 UM,Key An
 【주민등록번호】 600513-1026026

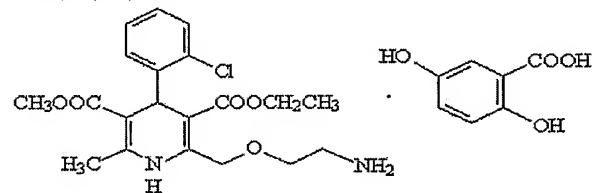
【우편번호】 440-290
【주소】 경기도 수원시 장안구 조원동 한일타운 102-305
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 금도승
【성명의 영문표기】 KUM, Do Seung
【주민등록번호】 660920-1066829
【우편번호】 135-092
【주소】 서울특별시 강남구 삼성2동 한솔아파트 102동 304호
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
허상훈 (인) 대리인
백남훈 (인)
【수수료】
【기본출원료】 16 면 29,000 원
【가산출원료】 0 면 0 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 29,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 암로디핀 젠티세이트 염과 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 암로디핀과 젠티스산(gentisic acid)을 반응시켜 제조한 결정성 산부가염으로서 용해도, 안정성, 비흡습성, 부착방지특성 등의 물리화학적 성질이 우수하고 독성이 낮으므로 고혈압을 비롯한 심장혈관계 질환의 치료제로서 유효한 다음 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염과 이의 제조방법에 관한 것이다.

【화학식 1】



【색인어】

암로디핀, 젠티세이트 염, 결정성 산부가염, 고혈압, 심장혈관계 질환

【명세서】

【발명의 명칭】

암로디핀 겐티세이트 염과 이의 제조방법{Amlodipine gentisate, and process for preparing it}

【발명의 상세한 설명】

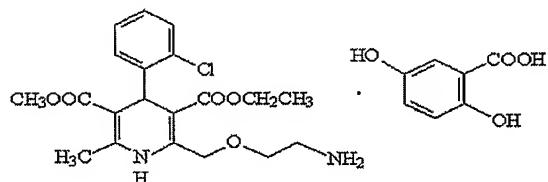
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 암로디핀 겐티세이트 염과 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 암로디핀과 겐티스산(gentisic acid)을 반응시켜 제조한 결정성 산부가염으로서 용해도, 안정성, 비흡습성, 부착방지특성 등의 물리화학적 성질이 우수하고 독성이 낮으므로 고혈압을 비롯한 심장혈관계 질환의 치료제로서 유효한 다음 화학식 1로 표시되는 암로디핀 겐티세이트 염과 이의 제조방법에 관한 것이다.

<2> [화학식 1]

<3>



<4> 암로디핀(Amlodipine)은 3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시-메틸)-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로-3,5-피리딘 디카르복실레이트의 화학명을 가지고 있으며, 칼슘 채널

차단제(calcium-channel blocker)로서 허혈성 심장질환과 고혈압의 치료를 목적으로 사용되고 있으며, 장기간에 걸쳐 활성을 나타내는 유용하고 효율적인 물질로 공지되어 있다.

- <5> 암로디핀(Amlodipine)은 유럽특허공개 제89,167호에서 신규의 1,4-디하이드로피리딘 중의 하나로서 처음 보고되었다. 상기한 유럽특허공개 제89,167호에서는 1,4-디하이드로피리딘의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 산부가염이 예시되어 있고, 약제학적으로 허용 가능한 산부가염은 약제학적으로 허용 가능한 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이 기술되어 있으며, 이중에서 말레이트가 가장 바람직한 것으로 기재되어 있다.
- <6> 약학적으로 암로디핀은 유리 염기형태(free form)인 것이 유용하지만, 안정성이 떨어지는 단점이 있기 때문에 약제학적으로 허용 가능한 산과의 산부가염 형태로 투여되고 있다.
- <7> 대한민국특허등록 제90,479호에는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제조하는데 있어서는 (1) 우수한 용해도; (2) 우수한 안정성; (3) 비흡습성; (4) 정제 제형으로서의 가공성과 같은 네 가지 물리화학적 기준을 충족시킬 수 있어야 한다고 기술하고 있다. 약제학적으로 허용되는 산부가염으로서 상기한 네 가지 조건을 모두 충족시키기란 매우 어려우며, 실제로 가장 바람직한 약제학적 형태로 제시되고 있는 말레이트 염 조차도 용액 내에서 수주일 후에 분해되므로 안정성에 문제점이 있는 것으로 밝혀졌다.
- <8> 대한민국특허등록 제91,020호에는 우수한 안정성을 나타내는 산부가염으로 벤젠 설포네이트 염(이하 '베실레이트 염(besylate)'이라 약칭 함)이 제시되어 있다. 암로디핀 베실레이트 염은 공지된 암로디핀의 염에 비해 다수의 장점을 갖고 있으며, 암로디핀의 약제학적 제형의 제조를 적절하게 만드는 우수한 제형 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 상기 암

로디핀 베실레이트 염은 제조과정에서 독성이 있는 화합물인 벤젠 설폰산을 사용하기 때문에 그 안전성에 문제가 제기되어 왔다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

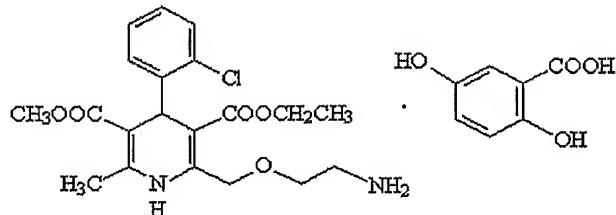
- <9> 이에 본 발명자들은 벤젠 설폰산(benzene sulfonic acid)에 비하여 독성이 낮은 젠티스산(gentisic acid)을 이용하여 약제학적으로 허용 가능한 염의 물리화학적 조건을 모두 충족시키는 암로디핀의 신규 결정성 산부가염인 암로디핀 젠티세이트 염을 제조하므로써 본 발명을 완성하였다.
- <10> 따라서, 본 발명의 목적은 독성이 낮으면서 약제학적으로 허용 가능한 염의 물리화학적 조건을 모두 충족시키는 암로디핀 젠티세이트 염을 제공하는데 그 목적이 있다.
- <11> 또한, 본 발명은 벤젠 설폰산에 비하여 비교적 독성이 낮은 젠티스산을 이용하는 암로디핀 젠티세이트 염의 제조방법을 제공하는데 다른 목적이 있다.
- <12> 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조되는 독성이 낮으면서 약제학적으로 허용 가능한 염의 물리화학적 조건을 모두 충족시키는 암로디핀 젠티세이트 염을 유효성분으로 함유하는 심장 혈관계 질환 치료용 약학적 조성물을 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

【발명의 구성 및 작용】

- <13> 본 발명은 용해도, 안정성, 비흡습성 및 정제 제형으로서의 가공성 등 물리화학적 특성이 우수하여 심장 혈관계 질환 치료에 유효한 다음 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염을 그 특징으로 한다.

<14> [화학식 1]

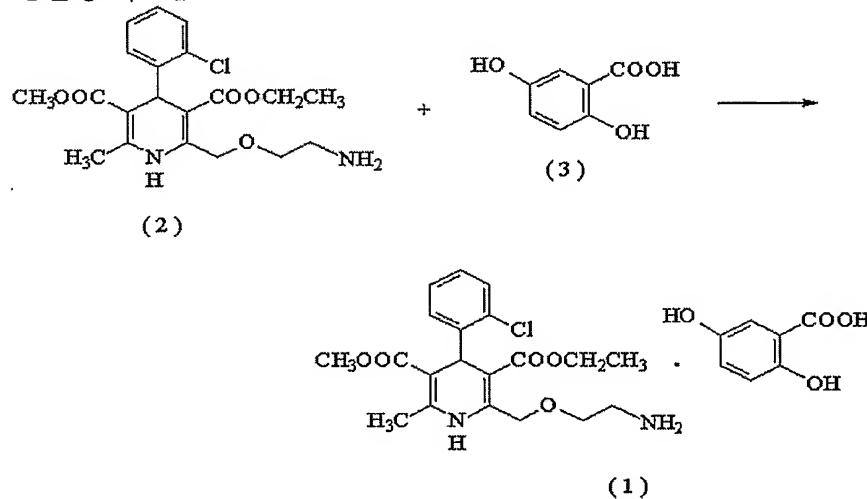
<15>



<16> 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염은 암로디핀의 각각의 이성질체 또는 이들 이성질체의 혼합물의 염을 모두 포함한다.

<17> 한편, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염의 제조방법을 포함하는 바, 그 제조방법은 다음 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 유기용매 중에서 다음 화학식 2로 표시되는 암로디핀과 다음 화학식 3으로 표시되는 젠티스산을 반응시켜 제조하는 것으로 구성된다.

<18> 【반응식 1】



<19> 상기 반응식 1로 표시되는 본 발명의 제조방법을 각 과정별로 세분화하면,

<20> 1) 암로디핀을 유기용매에 용해시키는 단계 ;

- <21> 2) 젠티스산을 유기용매에 용해시킨 후, 상기 암로디핀 반응액에 첨가하여 혼합물을 제조하는 단계 ; 및
- <22> 3) 상기 혼합물을 교반하여 얻은 고체를 여과, 세척 및 건조시켜 결정성 산부가염을 형성하는 단계로 구성된다.
- <23> 본 발명에 따른 암로디핀의 결정성 산부가염은 상기 화학식 2로 표시되는 암로디핀 함유 용액 내에 젠티스산(gentisic acid)을 첨가하여 제조하며, 각 제조 단계별로 상세히 설명하면 다음과 같다.
- <24> 제 1단계 제조과정에서는 반응액 내 암로디핀의 농도 조절이 중요한 바, 결정화를 효율적으로 촉진하기 위해서는 암로디핀의 농도를 3 내지 60 중량% 범위로 조절하여 사용하는 것이 바람직하다. 이때, 암로디핀은 R-암로디핀 또는 S-암로디핀의 이성질체로서 첨가될 수 있고, 또는 이들 이성질체의 혼합물로서 첨가될 수도 있다. 약학활성을 고려한다면, S-암로디핀을 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- <25> 제 2단계에서는 암로디핀 함유 반응액에 산을 첨가하는 과정으로서, 젠티스산은 암로디핀에 대해 0.1 내지 5.0 당량 사용하는 것이 바람직하다.
- <26> 상기한 제 1단계 및 제 2단계에서는 반응용매로서 통상의 유기용매를 사용하며, 특히 바람직하기로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 아세토니트릴 중에서 선택된 유기용매를 사용하는 것이다.
- <27> 제 3단계는 결정성 산부가염의 형성단계로서 반응은 -10 내지 50 °C 온도범위에서 수행한다.

- <28> 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염은 일반적으로 알려져 있는 암로디핀의 약제학적으로 허용 가능한 염의 대표적인 예로서 암로디핀 베실레이트(Amlodipine besylate)에 비교하여 독성이 낮으면서 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 갖추어야 할 물리화학적 조건을 모두 충족시킨다[실험예 1 내지 3 참고]. 따라서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염의 이성질체 화합물 또는 이성질체 혼합물을 유효성분으로 함유하는 심장 혈관계 질환 치료용 약제학적 조성물을 포함한다.
- <29> 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 임상투여 시에 경구 또는 비경구로 투여가 가능하며 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다. 즉, 경구 및 비경구로 투여하기 위하여 여러 가지 제형으로 제제화할 수 있는데, 이를 제제는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 파립제, 캡슐제 등이 포함된다. 이러한 고형 제제는 유효화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 스테아르산 마그네슘, 탈크와 같은 윤활제들도 사용된다. 경구투여를 위한 액상 제제에는 혼탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 포함되는데흔히 사용되는 단순희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 혼탁제, 유제, 동결건조제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 혼탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(Tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

<30> 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 인체에 대한 투여용량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환정도에 따라 달라질 수 있으며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염의 유효투여용량은 1.0 ~ 10.0 mg/kg^o이고, 바람직하기로는 5.0 ~ 8.0 mg/kg^o이다.

<31> 이상에서 설명한 바와 같은 본 발명은 다음의 실시예 및 실험예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<32> 실시예 1: 암로디핀 젠티세이트 염의 제조

<33> 암로디핀 5.0 g(0.012 mol)을 에탄올 30 mL에 용해시키고 반응액을 5 °C로 냉각시켰다. 젠티스산 1.88 g(0.012 mol)을 에탄올 20 mL에 용해시킨 후, 상기 암로디핀 반응액에 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 생성된 고체를 여과하고, 건조시켜 흰색 결정의 표제화합물 6.62 g(수율: 96.2%)을 얻었다.

<34> m.p 156~159 °C; ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.35~7.12(m, 5H, ArH), 6.61(d.d., 1H), 6.47(d, 1H), 5.31(s, 1H), 4.74~4.55(d.d., 2H), 3.99~3.94(m, 2H), 3.68(brt, 2H), 3.50(s, 3H), 3.09(brt, 2H), 2.30(s, 3H), 1.10(t, 3H)

<35> 실시예 2: 암로디핀 젠티세이트 염 함유 경제의 제형화

<36> 무수 인산수소칼슘(315 g) 및 미정질 셀룰로즈(525 g, 90 μm)를 배합하고 드럼으로 옮겼다. 이어서 암로디핀 젠티세이트 염(70 g) 및 미정질 셀룰로즈(187.5 g, 50 μm)를 배합하

고 상기 분말 혼합물을 함유하는 드럼 내로 스크린에 통과시켰다. 선행 단계에서 사용된 스크린을 미정질 셀룰로즈(525 g, 90 μm)로 세정하였다. 무수 인산수소칼슘(315 g)을 상기 혼합물에 가하고 전체 혼합물을 10 분간 블렌딩하였다. 이어서 나트륨 전분 글리콜레이트(40 g)를 상기 혼합물에 가한 다음 6 분간 블렌딩하였다. 최종적으로, 스테아르산 마그네슘(20 g)을 가하고 생성된 혼합물을 3 분간 블렌딩하였다. 이어서 분말 혼합물을 통상적인 방법에 의해 정제로 압착시켰다.

<37> 실시예 3: 암로디핀 젠티세이트 염 함유 캡슐제의 제형화

<38> 미정질 셀룰로즈(525 g, 90 μm) 및 건조 옥수수 전분을 예비 혼합시킨 다음, 암로디핀 젠티세이트 염(70 g)을 상기 예비 혼합물의 일부와 혼합시킨 후 체로 걸렀다. 나머지 예비 혼합물을 가하여 10분간 혼합하고, 이어서 체질한 후 5분간 더 혼합하였다. 그리고, 적절 한 크기의 캡셀에 충전시켜 캡슐제를 제조하였다.

<39> 실시예 4: 암로디핀 젠티세이트 염 함유 주사제의 제형화

<40> 염화나트륨을 주사용 멸균수에 용해시키고 프로필렌글리콜을 이 용액과 혼합하였다. 암로디핀 젠티세이트 염을 가하고, 용해되면 추가의 주사용 멸균수를 가하여 목적하는 농도의 용액으로 제조하였다. 이 용액을 멸균용 필터를 통해 여과시키고, 주사제 용기로 사용되는 멸균된 앰플에 충전시켰다.

<41> 실험예 1: 경구독성 시험

<42> 다음 표 1은 암로디핀 베실레이트의 결정성 산부가염을 형성하는 벤젠 설폰산과 암로디핀 겐티세이트 염의 결정성 산부가염을 형성하는 겐티스산의 경구 독성을 비교한 것이다. 벤젠 설폰산의 독성 자료는 Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS) Data에서 발췌했다.

<43> 【표 1】

| 산(acid) | 투여경로 | 대상동물 | 투여량 | 출처 |
|----------------------------|------|------|--|----------------------|
| 벤젠 설폰산 | 경구 | 랫트 | LD ₅₀ 890 $\mu\text{l}/\text{kg}$ | AIHAAP 23, 95, 1962 |
| | 경구 | 야생조류 | LD ₅₀ 75 mg/kg | TXAPA9 21, 315, 1972 |
| 겐티스산 | 경구 | 마우스 | LD ₅₀ 4500 mg/kg | BJPCAL 8, 30, 1953 |
| | 복강내 | 랫트 | LD ₅₀ 3000 mg/kg | BCFAAI 112, 53, 1973 |
| LD ₅₀ : 50% 치사량 | | | | |

<44> 상기 표 1에 나타난 바와 같이, 암로디핀의 결정성 산부가염 제조에 사용되었던 벤젠 설폰산은 화합물 그 자체로서도 독성이 있으나, 본 발명이 사용하는 겐티스산은 벤젠 설폰산에 비해 비교적 낮은 독성을 나타냄을 확인할 수 있다.

<45> 실험 예 2: 용해도 시험

<46> 일반적으로 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는데 있어서는, 혈액의 pH(pH 7.4)에 근접하면서도 pH 1 내지 7.5 범위에서의 용해도가 1 mg/ml 이상인 용액을 제조할 수 있어야 한다. 이에, 본 실험에서는 본 발명의 암로디핀 겐티세이트 염의 용해도와 포화시 pH를 측정하여 기존의 암로디핀 베실레이트 염과 비교하였다.

<47> 용해도 실험은 대한약전에 소개된 방법에 따라 각각의 화합물을 증류수에 포화되도록 용해시킨 후, 상기 용액을 액체 크로마토그라피로 분석하여 암로디핀 염기(free base)를 기준으로 용해된 양을 측정하여 수행하였으며, 그 결과는 다음 표 2에 나타내었다.

<48> 【표 2】

| 암로디핀 염 | 용해도(mg/ml) | 포화시 pH |
|------------|------------|--------|
| 암로디핀 베실레이트 | 1.47 | 6.2 |
| 암로디핀 젠티세이트 | 2.24 | 6.2 |

<49> 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염은 기존의 암로디핀 베실레이트 염과 비교시 포화시의 pH는 거의 비슷한 값을 가지며, 용해도는 다소 향상되었음을 확인할 수 있다.

<50> 실험예 3: 안정성 시험

<51> 다음 표 3은 광안정성 비교 실험 결과를 나타낸 것으로, 총광량은 자외선(UV)의 경우 $200 \text{ W} \cdot \text{h/m}^2$ 이고 가시광선(VIS)은 $1,200,000 \text{ lux} \cdot \text{h}$ 이다.

<52> 【표 3】

| 암로디핀 염 | 활성물질의 잔자율(%) | | |
|------------|--------------|-------|-------|
| | 초기 | 자외선 | 가시광선 |
| 암로디핀 베실레이트 | 100 | 83.34 | 91.37 |
| 암로디핀 젠티세이트 | 100 | 97.75 | 97.74 |

<53> 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 기존의 암로디핀 베실레이트 염에 비하여 본 발명의 암로디핀 젠티세이트 염은 자외선 또는 가시광선에 대한 광안정성이 훨씬 우수함을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

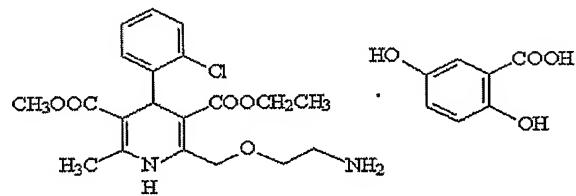
<54> 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 암로디핀 젠티세이트 염은 약제학적 제형의 제조에 적합한 결정성 산부가염으로서 벤젠 살포산을 사용하여 제조되는 기존의 암로디핀 베실레이트 염에 비하여 비교적 독성이 낮은 젠티스산(gentisic acid)을 사용하면서도 암로디핀 베실레이트 염과 동일한 물리화학적 기준을 충족시키므로 심장 혈관계 질환 치료용 약학적 조성물로서 유용하게 사용될 수 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

다음 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 하는 암로디핀 젠티세이트 염 :

[화학식 1]



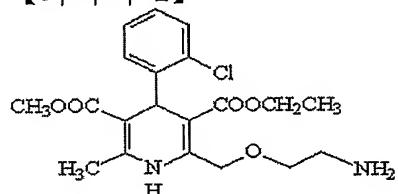
【청구항 2】

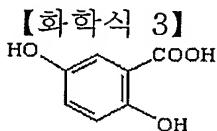
제 1 항에 있어서, 상기 화합물은 이성질체 또는 이성질체 혼합물인 것을 특징으로 하는 암로디핀 젠티세이트 염.

【청구항 3】

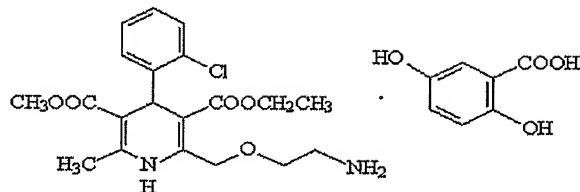
유기용매 중에서, 다음 화학식 2로 표시되는 암로디핀과 다음 화학식 3으로 표시되는 젠티스산을 반응시켜 제조하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 1로 표시되는 암로디핀 젠티세이트 염의 제조방법 :

【화학식 2】





[화학식 1]



【청구항 4】

제 3 항에 있어서, 상기 반응액 내 암로디핀의 농도가 3 내지 60 중량%인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 5】

제 3 항에 있어서, 상기 화학식 3으로 표시되는 젠티스산은 암로디핀에 대해 0.1 내지 5.0 당량 범위로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 6】

제 3 항에 있어서, 상기 반응이 -10 내지 50 °C 온도범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 7】

제 3 항에 있어서, 상기 반응용매가 메탄올, 에탄올, 이소프로판을 및 아세토니트릴로 구성된 군으로부터 선택되는 유기용매인 것을 특징으로 하는 제조방법.

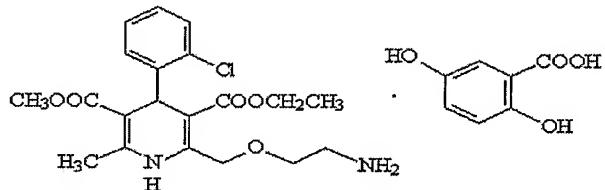
【청구항 8】

제 3 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 암로디핀 겐티세이트 염은 이성질체 화합물 또는 이성질체 혼합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

【청구항 9】

다음 화학식 1로 표시되는 암로디핀 겐티세이트 염의 이성질체 화합물 또는 이성질체 혼합물이 유효성분으로 하는 심장 혈관계 질환 치료용 약학적 조성물 :

[화학식 1]



【청구항 10】

제 9 항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 캡셀제 또는 주사제로 제형화된 것임을 특징으로 하는 심장 혈관계 질환 치료용 약학적 조성물.

